This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12)公開特許公報（Ａ）　(11)特許出願公開番号

特開平9－208584

(43)公開日　平成９年(1997)８月12日

(51)Int.Cl.⁶	識別記号	庁内整理番号	ＦＩ		技術表示箇所
Ｃ０７Ｄ 471/04	１０７		Ｃ０７Ｄ 471/04	１０７Ｅ	
Ａ６１Ｋ 31/445	ＡＢＦ		Ａ６１Ｋ 31/445	ＡＢＦ	
	ＡＤＡ			ＡＤＡ	
	ＡＥＭ			ＡＥＭ	
Ｃ０７Ｄ 215/46			Ｃ０７Ｄ 215/46		

審査請求　未請求　請求項の数10　ＯＬ　（全 18 頁）

(21)出願番号　特願平８－13113

(22)出願日　平成８年(1996)１月29日

(71)出願人　000103543
テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷２丁目44番１号

(72)発明者　藤波　亮一
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地
テルモ株式会社内

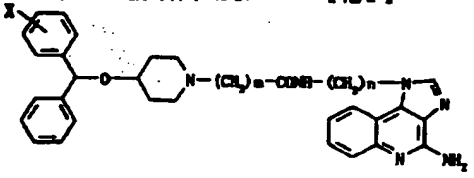
(72)発明者　石井　竹夫
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地
テルモ株式会社内

(72)発明者　西田　仁
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地
テルモ株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　アミド誘導体、およびそれを含有する医薬製剤、および合成中間体

(57)【要約】
【課題】抗ヒスタミン効果及び好酸球浸潤抑制効果を有し、即時型及び遅発型のアレルギー反応を強く抑え、特にアトピー性皮膚炎の治療に有効な新規化合物を得る。
【解決手段】下記式で示される新規アミド誘導体、およびそれを含有する医薬製剤、および新規アミド誘導体の合成中間体。式中、Ｘは水素原子またはハロゲン原子を示し、ｍは１から９の整数を、ｎは２から１２の整数を示す。
【化１】



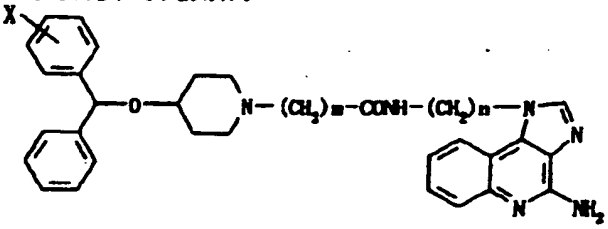
（Ｉ）

1　　2

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記式Iで示されるアミド誘導体。

【化1】



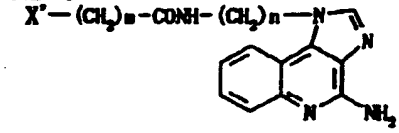
(I)

式I中、Xは水素原子またはハロゲン原子を表わし、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【請求項2】請求項1に記載のアミド誘導体を含有する医薬製剤。

【請求項3】下記式IIで示される合成中間体。

【化2】

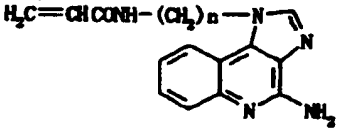


(II)

式II中、X'はハロゲン原子を表わし、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【請求項4】下記式II'で示される合成中間体。

【化3】

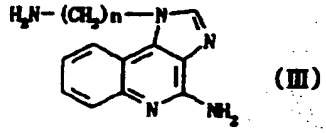


(II')

式II'中、nは2から12の整数を示す。

【請求項5】下記式IIIで示される合成中間体。

【化4】

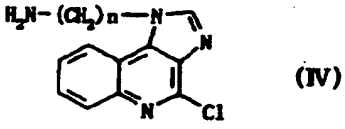


(III)

式III中、nは2から12の整数を示す。

【請求項6】下記式IVで示される合成中間体。

【化5】

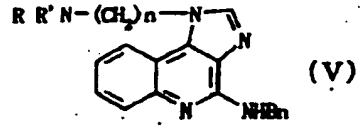


(IV)

式IV中、nは2から12の整数を示す。

【請求項7】下記式Vで示される合成中間体。

【化6】

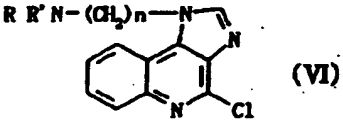


(V)

式V中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【請求項8】下記式VIで示される合成中間体。

【化7】



(VI)

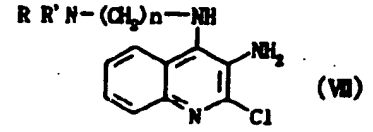
式VI中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメト

3

キシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【請求項9】下記式VIIで示される合成中間体。

【化8】



(VII)

式VII中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【請求項10】下記式VIIIで示される合成中間体。

【化9】



(VIII)

式VIII中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、好酸球浸潤抑制作用および抗ヒスタミン作用を有し、アトピー性皮膚炎などの治療剤として有用な新規なアミド誘導体、およびそれを含有する医薬製剤、および合成中間体に関する。

4

【0002】

【従来の技術】アトピー性皮膚炎の治療には、従来より基本的にステロイド剤の外用と抗ヒスタミン剤あるいは抗アレルギー剤の内服が行われており、その他、減感作療法、アレルゲン（ダニ・食物）除去療法、PUVA（ソラレン＋長波長紫外線照射）療法、細菌ワクチン療法などが試みられている。しかし、いずれも決め手となるものではなく、特にステロイド外用剤は、切れ味は良いが長期連投による皮膚の萎縮・毛細血管拡張・播紅・紫斑・易感染性などの副作用が問題となっている。最近、アトピー性皮膚炎治療の方向はステロイドからサイトカイン療法に向かいつつある（中川秀巳.臨床免疫，27［supple 16］597－602，1995，小林祥子ら，臨床免疫，27［supple 16］603－609，1995）。アトピー性皮膚炎患者においては、Th1ヘルパー細胞とTh2ヘルパー細胞のバランスの不均衡すなわちTh2細胞優位の状態にあり、Th2細胞からのインターロイキン－4やインターロイキン－5などのサイトカインの産性増大の結果、好酸球等の炎症細胞の分化・増殖・浸潤を増強し炎症が惹起されるという説が有力となっている。従って、Th2細胞優位を抑制するインターフェロンや免疫抑制剤などが試みられているが、まだ、効果や副作用の点で満足できる結果が得られていない。

【0003】一般に、感作されたヒトの皮膚に抗原を投与すると投与直後と4～8時間後に最大となり24～48時間持続する皮膚反応が生じる。前者を即時型反応、後者を遅発型アレルギー反応と呼ぶ。特に遅発型反応は喘息を含むアレルギー疾患の病態と密接な関係があると指摘されている。遅発型反応のメカニズムは永らく不明であったが、今日ではIgE－肥満細胞が関与するI型アレルギー反応における時間的に遅れた相、すなわちlate phase reaction of the type I allergyであり、Th2ヘルパー細胞・好酸球が深く関わっていると考えられるようになった（黒沢元博，臨床免疫，27（5），564－574，1995）。このように、アトピー性皮膚炎は即時型と遅発型の両アレルギー反応が関与する疾患であり、遅発型反応の発症メカニズムも単一ではないと考えられるため、単に肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離阻害剤や抗ヒスタミン剤、あるいは炎症細胞浸潤抑制剤の単独使用では効果が不十分である。それゆえ、アトピー性皮膚炎の治療には肥満細胞から遊離するケミカルメディエーターのうち特に重要なヒスタミン（ヒスタミンは即時型だけでなく一部遅発型にも関与）と遅発型反応に関与することが知られている好酸球浸潤の両方を抑制する必要があるがそのような化合物は提示されていない。

【0004】また、本発明の化合物と類似した化合物が

幾つか公知となっている。例えば、1－置換－1H－イミダゾ［4，5－c］キノリン－4－アミン類としては、抗ウイルス剤である1－イソブチル－1H－イミダゾ［4，5－c］キノリン－4－アミン（イミキモド）を始めとしていくつか知られている（欧州特許第145340号、米国特許第4689338号、米国特許第4698348号、米国特許第4929624号、欧州特許第385630号、米国特許第5346905号等）。しかしながら、それらには抗ヒスタミン作用及び好酸球浸潤抑制作用は開示されていない。また、4－（ジフェニルメトキシ）－1－ピペリジンアルカン酸類は特開平3－264562号に開示されているが、好酸球浸潤抑制作用は記載されていない。

【0005】

＊【発明が解決しようとする課題】従って本発明は、十分な抗ヒスタミン作用および好酸球浸潤抑制作用を併せ持ち、アトピー性皮膚炎における主としてヒスタミン関与による即時型アレルギー反応と好酸球及びヒスタミン関与の遅発型アレルギー反応の両方の反応を抑える新規な化合物およびそれを含有する医薬製剤を提供することにある。

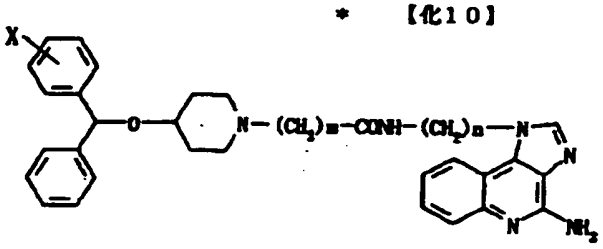
【0006】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決する本発明は以下の通りである。

（1）下記式Iで示されるアミド誘導体、およびその医薬的に許容しうる酸付加塩である。

【0007】

＊【化10】



(I)

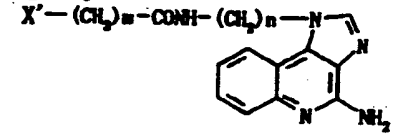
【0008】式I中、Xは水素原子またはハロゲン原子を表わし、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【0009】（2）上記（1）に記載のアミド誘導体を含有する医薬製剤である。

【0010】（3）下記式IIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0011】

【化11】



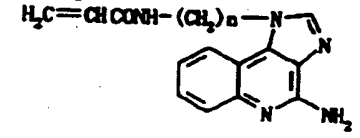
(II)

【0012】式II中、X'はハロゲン原子を表わし、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【0013】（4）下記式II'で示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0014】

【化12】



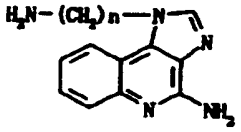
(II')

【0015】式II'中、nは2から12の整数を示す。

【0016】（5）下記式IIIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

※【0017】

【化13】



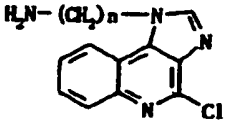
(III)

【0018】式III中、nは2から12の整数を示す。

【0019】（6）下記式IVで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0020】

【化14】



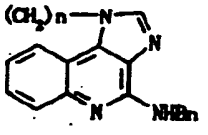
(IV)

【0021】式IV中、nは2から12の整数を示す。

【0022】（7）下記式Vで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0023】

【化15】



(V)

【0024】式V中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1

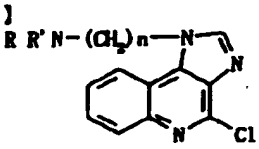
7

～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【0025】（8）下記式VIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0026】

【化16】



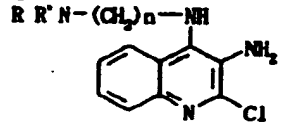
(VI)

【0027】式VI中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【0028】（9）下記式VIIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0029】

【化17】



(VII)

【0030】式VII中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭

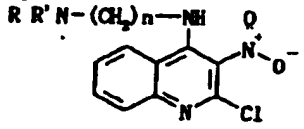
8

素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【0031】（10）下記式VIIIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0032】

【化18】



(VIII)

【0033】式VIII中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【0034】式V、式VI、式VIIにおけるR、R'はアミノ基の保護基であり、好適には、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、iso－ブトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フタルイミドなどが挙げられる。

【0035】式Iの化合物の医薬的に許容しうる酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸などの塩が挙げられる。これらは常法により調製される。

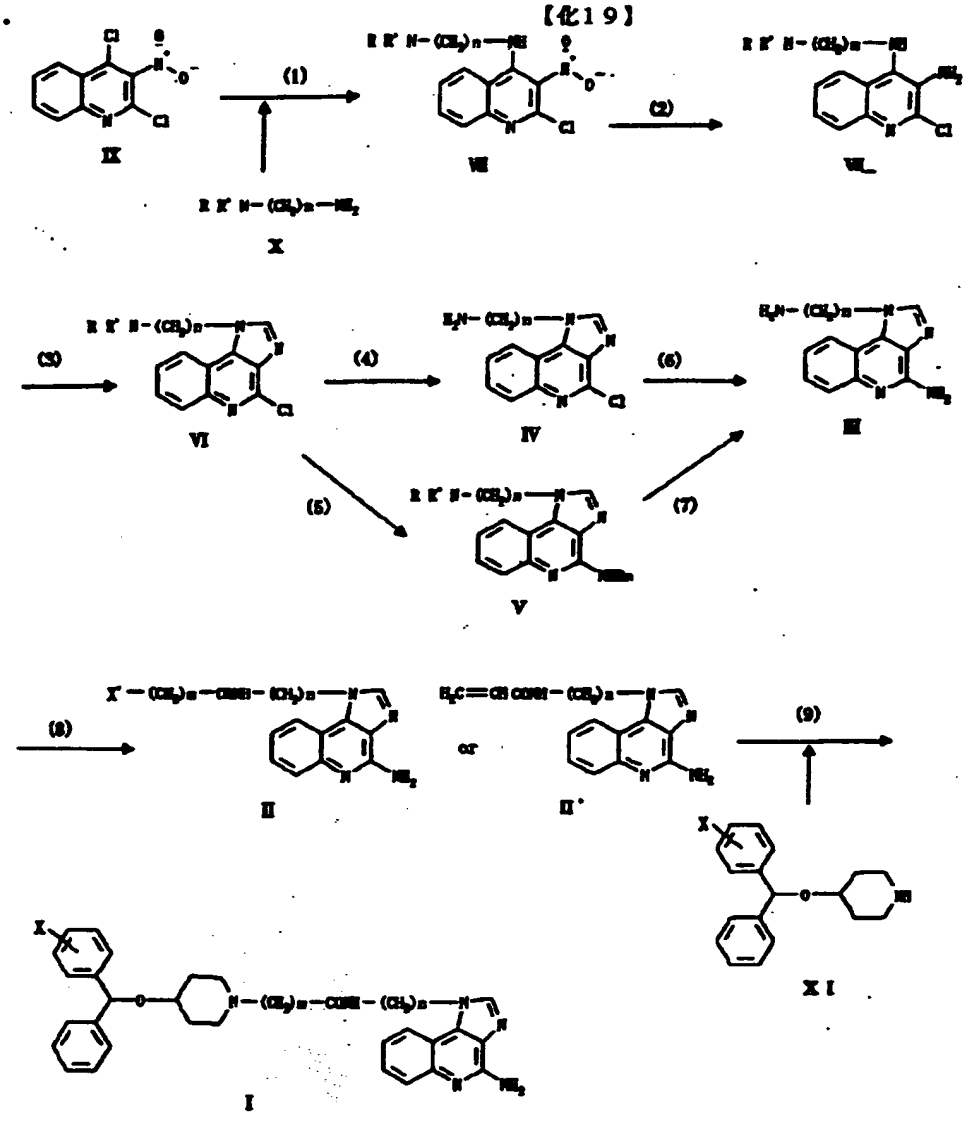
【0036】

【発明の実施の形態】本発明の式Iで示される新規なア

ミド誘導体は、例えば以下のようにして製造することができる。

*【0037】

【化19】



【0038】工程（1）において、出発物質である式IXの2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリンは公知物質であり、ガブリエルの方法（Chem.Ber.,1918,51,1500）等によって合成することができる。また、式Xのアルキレンジアミンのモノアミノ保護体も公知の方法（Synth.Commun.,1990,20,2559、J.Med.Chem.,1988,31,898、J.Org.Chem.,1981,46,2455、J.Amer.Chem.Soc.,1941,63,852等）によって合成することができる。式IXと式Xの化合物の反応は、適当な溶媒（好ましくはトリエチルアミンやピリジンのような塩基性溶媒）中で加熱することによって行なわれ、式VIIIの化合物を得ることができる。

※【0039】工程（2）において、ニトロ基の還元は適当な溶媒（好ましくはアルコール）中で、鉄粉-塩酸あるいは塩化すず(II)によって0℃から還流温度で行うことができる。また、パラジウムや白金触媒存在下水素による接触還元によっても式VIIの化合物を得ることができる。

【0040】工程（3）において、式VIIの化合物をトリアルキルオルトホルメートと加熱するか、ギ酸金属塩存在下ギ酸中で加熱することによって、式VIの化合物を得ることができる。

【0041】工程（4）において、式VIの化合物のアミ

ノ保護基の脱保護反応は、保護基の種類に応じて適当な反応条件を選択することができる。たとえば、保護基がtert－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）の場合は適当な溶媒中トリフルオロ酢酸で、ベンジルオキシカルボニル（Ｚ）の場合は臭化水素－酢酸を選択することによって式IVの化合物を得ることができる。

【００４２】工程（５）において、適当な溶媒中ベンジルアミンと加熱するか、無溶媒で過剰のベンジルアミンと加熱することによって式Vの化合物を得ることができる。

【００４３】工程（６）において、オートクレーブ（耐圧鋼製ボンベ）中で、アルコール溶媒中のアンモニアあるいは濃アンモニア水と加熱して反応させることによって、式IIIの化合物を得ることができる。

【００４４】工程（７）において、炭素担体上の水酸化パラジウムとともにカルボン酸（好ましくは、ギ酸）中で加熱することによって式IIIの化合物を得ることができる。

【００４５】工程（８）において、式IIIの化合物をハロアルカン酸とともに適当な溶媒（たとえば、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド）中、適当な縮合剤・縮合方法（たとえば、カルボジイミド、混合酸無水物法、酸クロライド法など）で縮合させることによって式IIの化合物に導くことができる。また、ハロアルカン酸の代わりに、適当な脱離基（たとえば、メタンスルホニルオキシ、ｐ－トルエンスルホニルオキシなど）で置換されたアルカン酸を用いてもよい。

【００４６】工程（９）において、式XIの化合物は公知物であり、式IIあるいはII'の化合物とともに適当な溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノールなど）中加熱することによって式Iの化合物を得ることができる。またこの時、適当な塩基（たとえば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンなど）を用いてもよい。

【００４７】本発明の式Iで示されるアミド誘導体及びその医薬的に許容される酸付加塩は、アトピー性皮膚炎治療剤として経口及び非経口に哺乳動物に投与することができる。経口投与に用いる薬剤組成物の剤形は、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップなどが挙げられる。非経口投与に用いる剤形は、注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏、クリーム、ローション、貼付剤などが挙げられる。いずれの剤形においても、調製の際に適当な医薬・製剤的に許容しうる添加物を用いることができる。添加物としては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、希釈剤、風味剤、着色剤、溶解剤、懸濁剤、乳化剤、保存剤、緩衝剤、等張化剤、軟膏基剤、オイル、溶解補助剤、吸収促進剤、接着剤、噴霧剤などが挙げられる。

【００４８】式Iの化合物及びその酸付加塩は、好ましくは軟膏、ローション、クリームなどの経皮投与のための製剤の形をとる。

【００４９】式Iの化合物及びその酸付加塩は、好酸球浸潤抑制作用及び抗ヒスタミン作用を示すことから、それらの作用が効果を及ぼす他の疾患、たとえばアレルギー性鼻炎、じん麻疹、喘息などに有用であることが示唆される。

【００５０】

【実施例】次に、本発明を実施例によってさらに詳細に説明する。なお、実施例にて合成した化合物の分光学的データは、ＩＲスペクトルは日本分光ＩＲ－８１０、^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルは Varian Unity 400 NMR Apparatus により測定した。

【００５１】（実施例１）

4－[3－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロピルアミノ]－2－クロロ－3－ニトロキノリンの合成

2,4－ジクロロ－3－ニトロキノリン0.19ｇ（0.768mmol）及びN－（ベンジルオキシカルボニル）－1,3－プロパンジアミン0.16ｇ（0.768mmol）をトリエチルアミン5ml中、７０℃に加熱して１時間撹拌した。トリエチルアミンを減圧下留去した後、塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥（$MgSO_4$）後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（２：１v/v）溶出画分により、4－[3－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロピルアミノ]－2－クロロ－3－ニトロキノリン0.27ｇ（0.651mmol）を黄色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【００５２】^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CDCl$_3$）δ（ppm）：1.79（2H,m），3.35（4H,m），5.02（1H,br），5.18（2H,s），7.15（1H,br），7.37（5H,m），7.57（1H,t,J＝8.0Hz），7.73（1H,t,J＝7.8Hz），7.90（1H,d,J＝8.4Hz），8.21（1H,d,J＝8.0Hz）

【００５３】（実施例２）

3－アミノ－4－[3－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロピルアミノ]－2－クロロキノリンの合成

4－[3－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロピルアミノ]－2－クロロ－3－ニトロキノリン0.27ｇ（0.651mmol）をメタノール１０mlに溶解し、濃塩酸1ml及び鉄粉0.22ｇ（0.390mmol）を加え室温で２時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥（Na_2SO_4）後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム－メタノール（３００：1v/v）溶出画分により、３－アミノ－４－[3－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロピルアミノ]－2－クロロキノリン0.12ｇ

(0.312mmol)を微黄色粉末として た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0054】^{1}H-NMR(CDCl$_3$) δ(ppm):1.76(2H,m),3.30(2H,m),3.42(2H,q,J=6.3Hz),4.21(2H,bs),4.44(1H,br),4.92(1H,br),5.16(2H,s),7.30-7.39(5H,m),7.46(2H,m),7.89(2H,m)

【0055】(実施例3)

1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

3-アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン0.12g(0.312mmol)にトリエチルオルトホルメート0.52ml(3.12mmol)を加え、100℃に加熱して3.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮して、1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.12g(0.304mmol)を淡黄色固体として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0056】^{1}H-NMR(CDCl$_3$) δ(ppm):2.24(2H,m),3.36(2H,q,J=6.4Hz),4.67(2H,t,J=7.0Hz),4.95(1H,br),5.14(2H,s),7.31-7.39(5H,m),7.62(1H,t,J=7.8Hz),7.71(1H,t,J=7.8Hz),8.09(1H,s),8.13(1H,d,J=8.4Hz),8.21(1H,d,J=8.4Hz)

【0057】(実施例4)

1-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・酢酸塩の合成

1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.12g(0.304mmol)に臭化水素-酢酸[33%]3mlを加え、室温で1.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液及び食塩水を加えクロロホルムで5回抽出した。乾燥(Na_2SO_4)後溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-32%酢酸(12:6:1v/v)溶出画分により、1-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・酢酸塩60mg(0.187mmol)を淡黄色固体として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0058】^{1}H-NMR(CD_3OD) δ(ppm):1.94(3H,s),2.39(2H,m),3.12(2H,t,J=7.8Hz),4.82(2H,t,J=7.2Hz),7.70(2H,m),7.97(1H,d,J=8.0Hz),8.27(1H,d,J=8.0Hz),8.41(1H,s)

【0059】(実施例5)

1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・酢酸塩60mg(0.187mmol)を耐圧鋼製反応管に入れ、メタノール10ml及び冷却下液体アンモニア5mlを加え、150℃に加熱して1晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を少量の水に溶解し1N-水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加えた。析出物を戸取しエタノールから再結晶して、1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン11mg(0.0455mmol)を淡黄色綿状結晶(mp:243~245℃(分解))として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0060】IR(KBr) cm^{-1}:3320,3170,1650

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ(ppm):1.93(2H,m),2.57(2H,t,J=6.6Hz),4.64(2H,t,J=7.0Hz),6.55(2H,s),7.26(1H,t,J=7.2Hz),7.44(1H,t,J=7.4Hz),7.62(1H,d,J=8.0Hz),8.12(1H,d,J=8.0Hz),8.19(1H,s)

【0061】(実施例6)

4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリンの合成

2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン0.59g(2.41mmol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-1,3-プロパンジアミン0.42g(2.41mmol)をトリエチルアミン10ml中、70℃に加熱して1.5時間撹拌した。減圧下トリエチルアミンを留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥(Na_2SO_4)後減圧下濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレートして戸取し、4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.61g(1.60mmol)を黄色結晶(mp:159~161℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0062】IR(KBr) cm^{-1}:3310,1680,1580

^{1}H-NMR(CDCl$_3$) δ(ppm):1.50(9H,s),1.77(2H,m),3.27(2H,q,J=6.1Hz),3.36(2H,q,J=6.0Hz),4.82(1H,br),7.37(1H,br),7.55(1H,t,J=7.8Hz),7.72(1H,t,J=7.7Hz),7.89(1H,d,J=8.2Hz),8.27(1H,d,J=8.4Hz)

【0063】(実施例7)

3-アミノ-4-[3-(tert-ブトキシカルボニルア

ミノ）プロピルアミノ］－2－クロロキノリンの合成
4－［3－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロピルアミノ］－2－クロロ－3－ニトロキノリン0.27g（0.70mmol）をエタノール7mlに溶解し、塩化すず［II］・2水和物0.55g（2.45mmol）を加え1時間加熱還流した。冷却後反応液を2N－アンモニア水にあけ、クロロホルムで2回抽出し、洗浄（食塩水）、乾燥（Na_2SO_4）後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n－ヘキサン－酢酸エチル（1：1v/v）溶出画分により、3－アミノ－4－［3－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロピルアミノ］－2－クロロキノリン0.15g（0.428mmol）を淡黄色結晶として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0064】^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.49（9H,s），1.73（2H,m），3.29（2H,t,J=6.2Hz），3.35（2H,q,J=6.0Hz），4.28（2H,bs），4.60（1H,br），4.75（1H,br），7.44（2H,m），7.87（1H,d,J=7.6Hz），7.94（1H,d,J=7.6Hz）

【0065】（実施例8）
1－［3－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－4－クロロ－1H－イミダゾ［4,5－c］キノリンの合成
3－アミノ－4－［3－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロピルアミノ］－2－クロロキノリン0.15g（0.428mmol）にトリエチルオルトホルメート0.36ml（2.14mmol）を加えて、100℃で2時間さらに80℃で1晩撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム－メタノール（150：1～100：1v/v）溶出画分により、1－［3－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－4－クロロ－1H－イミダゾ［4,5－c］キノリン0.14g（0.388mmol）を白色粉末（mp：155～156℃）として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0066】IR（KBr）cm^{-1}：3380，1680，1520
^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.47（9H,s），2.22（2H,m），3.30（2H,q,J=6.4Hz），4.68（2H,t,J=7.2Hz），4.7（1H,br），7.66（1H,t,J=7.6Hz），7.72（1H,t,J=7.6Hz），8.09（1H,s），8.16（1H,d,J=8.4Hz），8.21（1H,d,J=8.4Hz）

【0067】（実施例9）
1－（3－アミノプロピル）－4－クロロ－1H－イミダゾ［4,5－c］キノリンの合成
1－［3－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－4－クロロ－1H－イミダゾ［4,5－c］キノリン50mg（0.139mmol）を塩化メチレン3mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.11ml（1.39mmol）を加え室温で1日撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N－水酸化ナトリウム水溶液1ml及び食塩水を加え、クロロホルムで5回抽出し、乾燥（Na_2SO_4）後減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテル（塩化メチレンを少量含む）でトリチュレートして析出物を戸取し、1－（3－アミノプロピル）－4－クロロ－1H－イミダゾ［4,5－c］キノリン14mg（0.0536mmol）を白色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0068】IR（KBr）cm^{-1}：3400，1590，1510
^{1}H－NMR（$CDCl_3$+CD_3OD）δ（ppm）：2.06（2H,m），2.72（2H,t,J=6.8Hz），2.98（2H,br），4.64（2H,t,J=7.0Hz），7.57（1H,t,J=7.6Hz），7.61（1H,t,J=7.6Hz），8.03（1Hs），8.05（1H,d,J=8.0Hz），8.11（1H,d,J=8.0Hz）

【0069】（実施例10）
1－（3－アミノプロピル）－1H－イミダゾ［4,5－c］キノリン－4－アミンの合成（その2）
1－（3－アミノプロピル）－4－クロロ－1H－イミダゾ［4,5－c］キノリン14mg（0.0536mmol）を耐圧鋼製反応管に入れ、メタノール5ml及び冷却下液体アンモニア3mlを加え、150℃に加熱して1晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N－水酸化ナトリウム水溶液0.3mlを加え析出物を戸取して、1－（3－アミノプロピル）－1H－イミダゾ［4,5－c］キノリン－4－アミン8mg（0.0331mmol）を得た。このものの物性値は、実施例5の化合物と一致した。

【0070】（実施例11）
4－ベンジルアミノ－1－［3－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－1H－イミダゾ［4,5－c］キノリンの合成
1－［3－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－4－クロロ－1H－イミダゾ［4,5－c］キノリン30mg（0.0831mmol）にベンジルアミン1mlを加え、150℃に加熱して3時間撹拌した。減圧下過剰のベンジルアミンを留去し、1N－塩酸と食塩水を加え塩化メチレンで2回抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム－メタノール（150：1v/v）溶出画分により、4－ベンジルアミノ－1－［3－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－1H－イミダゾ［4,5－c］キノリン35mg

(0.0811mmol)を白色粉末(mp:171～172.5℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0071】IR(KBr)cm⁻¹:3330, 1700, 1590, 1540

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm):1.46(9H,s), 2.18(2H,m), 3.25(2H,m), 4.57(2H,t,J=7.0Hz), 4.64(1H,br), 4.95(2H, d, J=5.2Hz), 6.05(1H,br), 7.26-7.36(4H,m), 7.47(2H,d,J=7.6Hz), 7.51(1H,t,J=7.6Hz), 7.82(1H,s), 7.92(2H,t,J=8.0Hz)

【0072】(実施例12)

1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成(その3)

4-ベンジルアミノ-1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン30mg(0.0695mmol)をギ酸3mlに溶解し、水酸化パラジウム-炭素[20%]0.1gを加え1日加熱還流した。反応液を沪過し減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-32%酢酸(6:3:1v/v)溶出画分より目的物の酢酸塩を得、アルカリ処理で結晶を沪取し、1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン7mg(0.0290mmol)を微褐色粉末として得た。このものの物性値は、実施例5の化合物と一致した。

【0073】(実施例13)

4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリンの合成

2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン0.72g(2.97mmol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアミノブタン0.56g(2.97mmol)をトリエチルアミン12ml中、70℃に加熱して1.5時間撹拌した。減圧下濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥($MgSO_4$)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をn-ヘキサン-ジエチルエーテル(1:1v/v)でトリチュレートして沪取し、4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.97g(2.46mmol)を黄色粉末(mp:125～126.5℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0074】IR(KBr)cm⁻¹:3340, 3280, 1680, 1540, 1520

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm):1.46(9H,s), 1.63(2H,m), 1.78(2H,m), 3.19(2H,q,J=6.4Hz), 3.47(2H,q,J=6.1Hz), 4.68(1H,br), 6.41(1H,br), 7.52(1H,t, J=7.7Hz), 7.74(1H,t,J=7.8Hz), 7.91(1H,d,J=8.4Hz), 8.11(1H,d,J=8.4Hz)

【0075】(実施例14)

3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロキノリンの合成

4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.5g(1.27mmol)をエタノール13mlに溶解し、塩化すず[II]・2水和物1.0g(4.43mmol)を加え1時間加熱還流した。反応液を2N-アンモニア水にあけ、クロロホルムで2回抽出し、洗浄(食塩水)、乾燥(Na_2SO_4)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1v/v)溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後ジエチルエーテルでトリチュレートして、3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロキノリン0.12g(0.329mmol)を橙色結晶として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0076】IR(KBr)cm⁻¹:3270, 1680, 1540, 760

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm):1.44(9H,s), 1.64(4H,m), 3.17(2H,q,J=6.0Hz), 3.27(2H,t,J=6.6Hz), 3.89(1H,br), 4.15(2H,bs), 4.59(1H,br), 7.47(2H,m), 7.77(1H,d,J=7.6Hz), 7.89(1H,d,J=7.2Hz)

【0077】(実施例15)

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロキノリン0.14g(0.384mmol)にトリエチルオルトホルメート0.32ml(1.92mmol)を加え、100℃に加熱して1晩撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150:1～100:1v/v)溶出画分により、1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.12g(0.321mmol)を淡橙色粉末(mp:148～150℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0078】IR(KBr)cm⁻¹:1695, 1510

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm):1.42(9H,s), 1.62(2H,m), 2.06(2H,m), 3.21(2H,q,J=6.4Hz), 4.58(1H,br), 4.65(2H,t,J=7.4Hz), 7.66(1H,t,J=7.2Hz), 7.72(1H,t,J=7.6H

z)，8.02(1H,s)，8.13(1H,d,J=8.4Hz)，8.21(1H,d,J=8.2Hz)

【0079】(実施例16)

1-(4-アミノブチル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.10g(0.267mmol)を塩化メチレン6mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.21ml(2.67mmol)を加え室温で1晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液2ml及び食塩水を加えてクロロホルムで5回抽出し、乾燥(Na_2SO_4)後減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテル(塩化メチレンを少量含む)でトリチュレートして析出物を沪取し、1-(4-アミノブチル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン45mg(0.164mmol)を淡橙色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0080】IR(KBr)cm^{-1}：3400，2950，1670，1520，1360

^1H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.51(2H,m)，1.96(2H,m)，2.66(2H,t,J=7.2Hz)，3.03(2H,bs)，4.53(2H,t,J=7.4Hz)，7.56(1H,t,J=7.4Hz)，7.60(1H,t,J=7.5Hz)，7.97(1H,s)，8.02(1H,d,J=6.4Hz)，8.04(1H,d,J=6.4Hz)

【0081】(実施例17)

1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(4-アミノブチル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン40mg(0.146mmol)を耐圧鋼製反応管に入れ、メタノール8ml及び冷却下液体アンモニア4mlを加え、150℃に加熱して1晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を少量の水に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加えた。析出物を沪取しエタノールから再結晶して、1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン14mg(0.0548mmol)を淡黄緑色結晶(mp：227～230.5℃(分解))として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0082】IR(KBr)cm^{-1}：3340，3180，1650，1530，1400

^1H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.30(2H,br)，1.39(2H,m)，1.89(2H,m)，2.55(2H,t,J=6.8Hz)，4.59(2H,t,J=7.0Hz)，6.56(2H,bs)，7.26(1H,t,J=7.4Hz)，7.44(1H,t,J=7.7Hz)，7.62(1H,d,J=8.0Hz)，8.05(1H,d,J=8.0Hz)，8.19(1H,s)

【0083】(実施例18)

4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン70mg(0.187mmol)にベンジルアミン2mlを加え、150℃に加熱して3時間撹拌した。減圧下過剰のベンジルアミンを留去し、1N-塩酸及び食塩水を加え塩化メチレンで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150：1v/v)溶出画分により、4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン79mg(0.177mmol)を白色粉末(mp：151～153.5℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0084】IR(KBr)cm^{-1}：3380，3310，2930，1680，1595，1540，1245，1160

^1H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(9H,s)，1.58(2H,m)，2.02(2H,m)，3.18(2H,m)，4.55(2H,t,J=7.4Hz)，4.55(1H,br)，4.95(2H,d,J=5.6Hz)，6.03(1H,t,J=5.6Hz)，7.23-7.36(4H,m)，7.47(2H,d,J=7.6Hz)，7.51(1H,t,J=7.8Hz)，7.75(1H,s)，7.90(2H,d,J=8.0Hz)

【0085】(実施例19)

1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン67mg(0.150mmol)をギ酸5mlに溶解し、水酸化パラジウム-炭素[20%]0.15gを加え2日間加熱還流した。反応液を沪過し、減圧下溶媒を留去した後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-32%酢酸(6：3：1v/v)溶出画分より目的物の酢酸塩を得、アルカリ処理して固体を沪取し、1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン14mg(0.0548mmol)を微褐色粉末として得た。このものの物性値は、実施例17の化合物と一致した。

【0086】(実施例20)

1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンアセチル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

a) クロロ酢酸0.10g(1.1mmol)及び1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.24g(1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに懸濁し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(EDCI)0.29g(1.5mmol)を加えて室温で1晩撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで1回、クロロホルム-メタノール(10:1v/v)で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、減圧下溶媒を留去して、1-[3-[(クロロアセチル)アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの粗生成物を得た。この化合物は不安定なため、精製せずに次の反応に用いた。

【0087】b) a)で得られた1-[3-[(クロロアセチル)アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの粗生成物をエタノール5mlに溶解し、4-(ジフェニルメトキシ)ピペリジン・塩酸塩0.14g(0.472mmol)及び炭酸水素ナトリウム48mg(0.566mmol)を加え、7時間加熱還流した。不溶物を戸過して除き、戸液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1~20:1v/v)溶出画分により、1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンアセチル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン20mg(0.0364mmol)を淡黄色非晶質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0088】IR(KBr)cm^{-1}:3320, 1650, 1525, 1070, 700

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm):1.70(2H,m), 1.86(2H,m), 2.19(2H,m), 2.27(2H,t,J=10.4Hz), 2.74(2H,m), 2.98(2H,s), 3.39(2H,q,J=6.5Hz), 3.45(1H,m), 4.54(2H,t,J=7.0Hz), 5.49(1H,s), 5.60(2H,bs), 7.21-7.36(10H,m), 7.38(1H,t,J=7.2Hz), 7.51(1H,t,J=7.7Hz), 7.82(1H,d,J=8.2Hz), 7.89(1H,s), 7.90(1H,d,J=8.0Hz)

【0089】(実施例21)

1-[3-(アクリルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.24g(1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに懸濁し、アクリル酸75μl(1.1mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩0.29g(1.5mmol)を加え室温で3.5時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで1回、クロロホルム-メタノール(10:1v/v)で4回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(8:1v/v)溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後少量のクロロホルムでトリチュレートして戸取し、1-[3-(アクリルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.14g(0.474mmol)を微黄色粉末(mp:173~175℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0090】IR(KBr)cm^{-1}:3330, 3200, 1630, 1525

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm):2.25(2H,m), 3.47(2H,q,J=6.5Hz), 4.61(2H,t,J=7.0Hz), 5.47(2H,bs), 5.71(1H,br), 5.71(1H,d,J=10.4Hz), 6.09(1H,dd,J=16.8, 10.4Hz), 6.32(1H,d,J=16.8Hz), 7.33(1H,t,J=7.6Hz), 7.53(1H,t,J=7.8Hz), 7.83(1H,d,J=8.4Hz), 7.92(1H,s), 7.93(1H,d,J=8.2Hz)

【0091】(実施例22)

1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンプロパノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(アクリルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.12g(0.406mmol)をエタノール10mlに溶解し、4-(ジフェニルメトキシ)ピペリジン・塩酸塩0.13g(0.427mmol)及び炭酸水素ナトリウム38mg(0.447mmol)を加え、1晩加熱還流した。不溶物を戸過して除き、戸液を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(40:1v/v)溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして戸取し、1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンプロパノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン75mg(0.133mmol)を微黄色粉末(mp:178~182℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0092】IR(KBr)cm^{-1}:3330, 3200, 1640, 1530, 1080, 700

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm):1.61(2H,m), 1.84(2H,m), 2.13(2H,m), 2.20(2H,m), 2.38(2H,t,J=6.0Hz), 2.54(2H,t,J=6.0Hz), 2.74(2H,m), 5.48(1H,s), 7.21-7.54(11H,m), 7.51(1H,t,J=7.7Hz), 7.83(1H,d,J=8.4Hz), 7.91(1H,s), 7.94(1H,d,J=8.4Hz), 8.68(1H,br)

【0093】(実施例23)

1-[4-(アクリルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.26g(1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに懸濁し、アクリル酸75μl(1.1mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩0.29g(1.5mmol)を加え室温で1晩撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで1回さらにクロロホルム-メタノール(10:1v/v)で4回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(10:1~8:1v/v)溶出画分により、1-[4-(アクリルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン90mg(0.291mmol)を淡黄色粉末(mp:176~178℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0094】IR(KBr)cm^{-1}:3320,3200,1640,1530

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm):1.65(2H,m),2.04(2H,m),3.40(2H,q,J=6.7Hz),4.58(2H,t,J=7.2Hz),5.50(2H,br),5.52(1H,br),5.65(1H,d,J=10.2Hz),6.03(1H,dd,J=16.8,10.4Hz),6.27(1H,d,J=17.0Hz),7.33(1H,t,J=7.6Hz),7.53(1H,t,J=7.7Hz),7.83(1H,s),7.83(1H,d,J=8.6Hz),7.93(1H,d,J=8.4Hz)

【0095】(実施例24)

1-[4-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンプロパノイル]アミノ]ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[4-(アクリルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン85mg(0.275mmol)をエタノール7mlに溶解し、4-(ジフェニルメトキシ)ピペリジン・塩酸塩88mg(0.288mmol)及び炭酸水素ナトリウム25mg(0.302mmol)を加え、1晩加熱還流した。不溶物を沪過して除き、沪液を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(50:1v/v)溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして沪取し、1-[4-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンプロパノイル]アミノ]ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン48mg(0.0832mmol)を白色粉末(mp:174~176℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0096】IR(KBr)cm^{-1}:3370,3100,2950,1640,1530,1090,750,705

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm):1.48-1.63(4H,m),1.77(2H,m),2.01(4H,s),2.30(2H,t,J=6.0Hz),2.44(2H,t,J=6.0Hz),2.63(2H,m),3.28(2H,q,J=6.5Hz),3.37(1H,m),4.56(2H,t,J=7.2Hz),5.42(2H,bs),5.47(1H,s),7.21-7.35(11H,m),7.51(1H,t,J=7.7Hz),7.81(1H,s),7.82(1H,d,J=8.0Hz),7.92(1H,d,J=8.0Hz),8.58(1H,br)

【0097】(実施例25)

1-[3-[[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメトキシ]-1-ピペリジンプロパノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(アクリルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン50mg(0.169mmol)をエタノール5mlに溶解し、4-[(4-クロロフェニル)フェニルメトキシ]ピペリジン・塩酸塩60mg(0.178mmol)及び炭酸水素ナトリウム16mg(0.186mmol)を加えて1日加熱還流した。不溶物を沪過した後、溶媒を留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(40:1v/v)溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして沪取し、1-[3-[[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメトキシ]-1-ピペリジンプロパノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン40mg(0.0669mmol)を白色粉末(mp:170~172.5℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0098】IR(KBr)cm^{-1}:3320,3200,2940,1640,1530,1080

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm):1.59(2H,m),1.81(2H,m),2.13(2H,m),2.20(2H,m),2.37(2H,t,J=6.0Hz),2.54(2H,t,J=5.8Hz),2.72(2H,m),3.37(2H,q,J=6.4Hz),3.40(1H,m),4.59(2H,t,J=7.0Hz),5.43(1H,s),5.45(2H,bs),7.23-7.34(10H,m),7.51(1H,t,J=7.6Hz),7.83(1H,d,J=8.4Hz),7.91(1H,s),7.94(1H,d,J=8.4Hz),8.59(1H,br)

【0099】(実施例26)

1-[3-(4-クロロルブタノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-ア

ミンの合成

1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.24g(1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに懸濁し、4-クロロ酪酸0.11ml(1.1mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩0.29g(1.5mmol)を加え室温で1晩撹拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をエーテルさらに水でトリチュレートして沪取し、1-[3-(4-クロロルブタノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン30mg(0.0867mmol)を淡褐色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0100】IR(KBr)cm^{-1}:3330,3200,1650,1530

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm):1.91-2.04(4H,m),2.26(2H,t,J=7.4Hz),3.12(2H,q,J=6.2Hz),3.64(2H,t,J=6.6Hz),4.59(2H,t,J=6.8Hz),6.58(2H,br),7.26(1H,t,J=7.4Hz),7.45(1H,t,J=7.8Hz),7.62(1H,d,J=8.0Hz),8.03(1H,d,J=7.6Hz),8.05(1H,br),8.20(1H,s)

【0101】(実施例27)

1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンブタノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(4-クロロルブタノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン25mg(0.0722mmol)、4-(ジフェニルメトキシ)ピペリジン・塩酸塩44mg(0.144mmol)及び炭酸カリウム40mg(0.289mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド3ml中で、100℃に加熱して8時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出し、乾燥(Na_2SO_4)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150:1~70:1v/v)溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして、1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンブタノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン15mg(0.0260mmol)を白色粉末(mp:158~162.5℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0102】IR(KBr)cm^{-1}:3200,1640,1530,1070,700

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm):1.62(2H,m),1.77(4H,m),2.10(2H,m),2.19(2H,m),2.29(2H,t,J=7.0Hz),2.34(2H,t,J=6.4Hz),2.69(2H,m),3.35(2H,q,J=6.5Hz),3.40(1H,m),4.58(2H,t,J=7.0Hz),5.45(2H,bs),5.47(1H,s),7.19-7.34(11H,m),7.51(1H,t,J=7.7Hz),7.82(1H,t,J=8.4Hz),7.92(1H,s),7.93(1H,d,J=8.2Hz)

【0103】(実施例28)

1-[3-(5-クロロルペンタノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.32g(1.33mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド40mlに懸濁し、5-クロロ吉草酸0.15ml(1.46mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩0.38g(1.99mmol)を加え室温で1晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回さらにクロロホルム-メタノール(10:1v/v)で2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下留去した。残渣をエーテルでトリチュレートして沪取し、1-[3-(5-クロロルペンタノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.16g(0.445mmol)を淡褐色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0104】IR(KBr)cm^{-1}:3470,3290,1650,1525,1395

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm):1.62(2H,m),1.70(2H,m),2.00(2H,t,J=7.0Hz),2.12(2H,t,J=7.4Hz),3.12(2H,q,J=6.3Hz),3.62(2H,t,J=6.2Hz),4.59(2H,t,J=6.9Hz),6.61(2H,bs),7.26(1H,t,J=7.6Hz),7.45(1H,t,J=7.8Hz),7.63(1H,d,J=8.4Hz),7.98(1H,br),8.04(1H,d,J=8.2Hz),8.21(1H,s)

【0105】(実施例29)

1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンペンタノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(5-クロロルペンタノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン50mg(0.139mmol)、4-(ジフェニルメトキシ)ピペリジン・塩酸塩42mg(0.139mmol)及び炭酸カリウム58mg(0.417mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド3ml中で、100℃に加熱して7時間撹拌した。不溶物を沪過して除き、溶媒を減圧下留去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、

クロロホルム-メタノール（100：1～70：1v/v）溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして沪取し、1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンペンタノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン20mg(0.0338mmol)を白色粉末(mp：152～154℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0106】IR(KBr)cm^{-1}：3330，3200，2940，1640，1530，1070，700

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ(ppm)：1.50(2H,m)，1.64(2H,m),1.69(2H,m)，1.84(2H,m)，2.08(2H,m)，2.19(2H,m)，2.20(2H,t,J=7.4Hz)，2.30(2H,t,J=7.2Hz)，2.70(2H,m)，3.36(2H,q,J=6.5Hz)，3.41(1H,m)，4.57(2H,t,J=7.0Hz)，5.45(2H,bs)，5.49(1H,s)，5.94(1H,t,J=5.8Hz)，7.21-7.37(11H,m)，7.52(1H,t,J=7.7Hz)，7.83(1H,d,J=8.4Hz)，7.90(1H,s)，7.92(1H,d,J=8.4Hz)

【0107】(実施例30)

1-[3-(6-ブロモヘキサノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.24g(1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに懸濁し、6-ブロモカプロン酸0.21g(1.1mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩0.29g(1.5mmol)を加え、室温で1晩撹拌した。反応液に食塩水を加え酢酸エチルで2回抽出し、乾燥(Na_2SO_4)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をエーテルさらに水でトリチュレートして沪取し、1-[3-(6-ブロモヘキサノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン50mg(0.120mmol)を灰白色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0108】IR(KBr)cm^{-1}：3330，3200，1540，1540，1395

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$)δ(ppm)：1.36(2H,m)，1.52(2H,m)，1.70(2H,m)，2.00(2H,m)，2.10(2H,t,J=7.0Hz)，3.11(2H,m)，3.60(2H,t,J=6.8Hz)，4.59(2H,t,J=7.0Hz)，6.56(2H,bs)，7.25(1H,t,J=7.4Hz)，7.44(1H,t,J=7.4Hz)，7.62(1H,d,J=7.8Hz)，7.95(1H,br)，8.03(1H,d,J=7.4Hz)，8.20(1H,s)

【0109】(実施例31)

1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンヘキサノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(6-ブロモヘキサノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン45mg(0.108mmol)、4-(ジフェニルメトキシ)ピペリジン・塩酸塩65mg(0.215mmol)及び炭酸カリウム59mg(0.430mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド3ml中、100℃に加熱して8時間撹拌した。反応液に水を加えクロロホルムで2回抽出し、乾燥(Na_2SO_4)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150：1～70：1v/v)溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして沪取し、1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンヘキサノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン28mg(0.0462mmol)を微黄色粉末(mp：151～155℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0110】IR(KBr)cm^{-1}：3330，2940，1630，1540，1070，700

^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ(ppm)：1.31(2H,m)，1.48(2H,m)，1.63(2H,m)，1.70(2H,m)，1.86(2H,m)，2.07(2H,m)，2.17(2H,t,J=7.6Hz)，2.20(2H,m)，2.27(2H,t,J=7.6Hz)，2.71(2H,m)，3.37(2H,q,J=6.5Hz)，3.42(1H,m)，4.57(2H,t,J=6.8Hz)，5.45(2H,bs)，5.50(1H,s)，5.62(1H,t,J=6.0Hz)，7.21-7.37(11H,m)，7.53(1H,t,J=7.7Hz)，7.83(1H,d,J=8.4Hz)，7.90(1H,s)，7.93(1H,d,J=8.2Hz)

【0111】(実施例32)

製剤：本発明の化合物を含有する軟膏を以下の方法により調製した。

本発明化合物	0.2g
ソルビタンモノラウレート(SP-20)	2.0g
ミリスチン酸イソプロピル(IPM)	0.4g
白色ワセリン	7.4g
全量	10.0g

【0112】80℃に加熱したソルビタンモノラウレート(SP-20)2gに本発明化合物0.2gを加え溶

拌溶解した。これにミリスチン酸イソプロピル（ＩＰＭ）０.４ｇを加えた後、別に加熱溶解（８０℃）しておいた白色ワセリン７.４ｇを加え、撹拌しながら室温冷却した。

【０１１３】（比較例１）

２%イミキモド軟膏の作成

８０℃に加熱したイソステアリン酸５ｇに米国特許４９８８８１５に記載の方法で合成したイミキモド０.５ｇを加え撹拌溶解した。これに、加熱溶解（８０℃）しておいた白色ワセリン１９.５ｇを加え、撹拌しながら室温冷却した。

【０１１４】（比較例２）

吉草酸ベタメタゾンの外用剤

０.１２%リンデロンＶ軟膏（シオノギ製薬）をそのまま使用した。

【０１１５】（実施例３３）

抗ヒスタミン作用

（１）試験方法

体重３００－６００ｇの雄性、Ｈａｒｔｌｅｙ系モルモット（購入先：ハムリー）を使用した。試験方法はＴ．Ｉｓｈｉｉら（Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.,332,219-223,1986）により報告された方法を一部変更したものを用いた。モルモットを放血致死させた後、甲状軟骨から気管支分岐部までの気管を摘出し栄養液で満たされたシャーレに移す。気管周囲の組織をていねいに取り除いた後、輪状軟骨にそって幅２～３mmの横切切片を切り出し、その中の２片から気管筋標本を作成した。標本は３７℃に加温した栄養液（Krebs bicarbonate液：ＮａＣｌ　１１８.１mM, $CaCl_2$　２.５mM, KH_2PO_4　１.２mM, ＫＣｌ４.６mM, $MgSO_4$　１.０mM, $NaHCO_3$　２５mM, glucose　１１.１mM, ｐＨ：７.６５）を満たした１０mlマグヌス容器中に懸垂し、９５%O_2，５%CO_2の混合ガスを通気した。標本の初期負荷を１ｇとし、その等尺性張力変化を張力トランスデューサー（ＮＥＣ San-ei,Type 45196A）及び亜圧力アンプ（ＮＥＣ San-ei,Type 1236）を介してインク書レクチコーダー（RIKADENKI R-50）上に記録した。

【０１１６】標本は１時間 incubation してからヒスタミン（10^{-5}M）を投与して収縮反応を得た。これを数回繰り返し、標本の反応が安定になったのち実験に供した。被験化合物を２０分間前処置し、被験化合物投与前後のヒスタミンの収縮高から抑制率を求めた。

【０１１７】ヒスタミン二塩酸塩は生理食塩水に、イミキモド（１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾ［４,５－ｃ］キノリン－４－アミン）、塩酸ジフェンヒドラミン及び本発明化合物はＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）に溶解（ＤＭＳＯのマグヌス容器中での最終濃度は０.１%）した。

【０１１８】（２）結果

モルモット気管筋のヒスタミン収縮を５０%抑制する被験化合物の濃度（IC_{50}値）を以下の表１に示す。実施例２２、２４、２７、２９及び３１の化合物はジフェンヒドラミンと同様にヒスタミン収縮を強く抑制した。

【０１１９】

【表１】

表１

被験化合物	抗ヒスタミン作用（IC_{50}）
イミキモド	＞10^{-5}M
塩酸ジフェンヒドラミン	1.5×10^{-7}M
実施例２２	3.4×10^{-7}M
実施例２４	4.0×10^{-7}M
実施例２７	1.9×10^{-7}M
実施例２９	3.4×10^{-7}M
実施例３１	2.2×10^{-7}M

【０１２０】（実施例３４）

皮膚好酸球浸潤抑制作用

（１）試験方法

動物は４週齢のＢａｌｂ／ｃマウス（雄）を日本クレア（株）より購入し１週間の順化期間の後に実験に供した。

【０１２１】①ダニ抗原液の調製

０.９%塩化ナトリウム水溶液２０mlにヤケヒョウヒダニ（Dermatophagoidespteronyssinus：International Biologicals,Inc.;Lot.No.14679）１ｇを添加し、３０mlのホモジナイズポットに移し、氷冷下、４０００～４５００rpmでホモジナイズした（顕微鏡下でホモジナイズ溶液を観察し、ダニの原形をとどめない程度までホモジナイズした）。ホモジナイズした溶液を５０mlの遠沈管に移し、室温で３５００rpmで５分間遠心を行い、上澄を別の遠沈管に移した（溶液Ａ）。この操作を２回繰り返すことによって、溶液Ｂ、溶液Ｃを得た。精製水（ＲＯ水）で十分洗浄した透析膜（三光純薬(株)：Seamless Cellulose Tubimng）に、溶液Ａ，Ｂ，Ｃをそれぞれ封入し、４℃で０.９%塩化ナトリウム水溶液に対して一晩、透析を行った。透析終了後、溶液Ａ，Ｂ，Ｃのタンパク質量をタンパク定量キット（Protein assay Reagent BCA Kit：PIERCE,Inc.）で測定し、各々の溶液を５００μg/mlのタンパク濃度になるように、０.９%塩化ナトリウム水溶液で調製した。これらの３溶液を混合して１５mlのポリプロピレンチューブに１０mlずつ分注し、ダニ抗原溶液とした。この溶液は使用時まで－８０℃で凍結保存した。

【０１２２】②感作及び惹起

百日せき菌液をダニ抗原溶液に40分の１容量添加したものを感作溶液とした。感作はマイジェクター（テルモ社製）を用い、マウスの頸部の皮下にこの溶液を200μl投与することによって行った。この感作方法で初回感作を含め７日おきに三回感作を行った。

【０１２３】惹起は初回感作２１日後に、０.９%塩化

ナトリウム水溶液で２００μg/mlのタンパク濃度に調製したダニ抗原溶液を背部皮内にマイジェクター（テルモ社製）を用いて５０μl投与することによって行った。

【０１２４】⑤皮膚回収及び病理標本の観察

惹起４８時間後に頸椎脱臼によりマウスを屠殺し背部の皮膚を剥ぎ取り、マーキングした部分を中心に１cm四方に皮膚を切断した。回収した皮膚は１０％中性ホルマリン緩衝液（コーニングの１５ml遠沈管使用）に入れ１日以上室温に放置して固定した。固定した皮膚は、常法にしたがってパラフィン切片作成後、ルナ染色を施した（切り出しは体軸に対し垂直方向に皮膚サンプルの中央と頭側2mm上方の２カ所で行った）。標本の観察は光学顕微鏡（４００倍）で、１切片１cm当たりの好酸球数を計測した。薬剤（被験化合物）による抑制率は以下の式から算出した。

【０１２５】抑制率（％）＝｛（基材投与群の好酸球数－被験化合物投与群の好酸球数）／基材投与群の好酸球数）｝×１００

【０１２６】⑥各被験薬物の調製

実施例３２の方法により作製した。

【０１２７】⑦薬物投与方法

経皮投与（密封包帯法：Occlusive dressing technique＊（ODT））

マウスをエーテル麻酔して背部中央を電気バリカンで皮膚を傷つけないように除毛した。背部中央の惹起箇所にあたる部分にあらかじめ油性マジックで印を付けた。薬剤（被験化合物）の塗布は、背部の印をつけた部分を中心に前投与では3cm四方に、惹起後は惹起部分を中心に2cm四方に塗布した。さらに、塗布部を覆うようにラップをのせ伸縮性テープ（Johnson & Johnson MEDICAL INC：エラスコチン）で固定した。対照群は基材のみを塗布した。投与量は一匹当たり５０mgとし、投与スケジュールは以下のように惹起前日より３日間連投した。

【０１２８】惹起前日→惹起日（惹起直後）→惹起翌日（計３回）

【０１２９】（２）結果

２％イミキモド軟膏、実施例化合物の２％軟膏、０．１２％吉草酸ベタメタゾン軟膏の各被験薬物のダニ惹起マウス皮膚好酸球浸潤反応に対する抑制効果を表２、３に示す。実施例の化合物の多くは好酸球浸潤を吉草酸ベタメタゾン軟膏と同等以上に抑制した。

【０１３０】

【表２】

表２

投与薬物	匹数	好酸球数（個/cm）	抑制率（％）
非感作動物			
非惹起	3	0.33±0.33	－
感作動物			
ダニ惹起			
基材軟膏	5	519.8±129.96	－
２％イミキモド軟膏	5	154.0± 33.22	70.37
実施例２２の化合物（２％軟膏）	5	237.8± 53.76	54.29
０．１２％吉草酸ベタメタゾン軟膏	5	281.6± 50.64	49.67

【０１３１】

※　※【表３】

表３

投与薬物	匹数	好酸球数（個/cm）	抑制率（％）
非感作動物			
非惹起　(std)	2	12.80±3.00	－
感作動物			
ダニ惹起			
基材軟膏　(cont)	7	371.42± 71.03	－
実施例２２の化合物（２％軟膏）	5	217.40± 86.51	41.46
実施例２４の化合物（２％軟膏）	5	61.80± 11.94	83.36
実施例２７の化合物（２％軟膏）	5	235.60± 97.15	36.56
実施例２９の化合物（２％軟膏）	5	362.00± 97.73	2.53
実施例３１の化合物（２％軟膏）	4	158.75±131.84	56.99

惹起２日後の好酸球数を各群 mean±S.E. で示した。

【０１３２】（実施例３５）

2相性耳浮腫抑制作用

（１）試験方法

★動物は４週齢のＢａｌｂ／ｃマウス（雄）を日本クレア（株）より購入し１週間の順化期間の後に実験に供した。

33

【0133】①感作及び惹起
感作及び惹起は澤田らの方法に準じて行った（アレルギー，43（8），p1099,1994）。すなわち、卵白アルブミン（OVA）1μgと水酸化アルミニウムゲル（alum）4mgを含む生理食塩液250μlを腹腔内投与して感作した。さらに、2週間後に同様の方法で追加感作を行った。惹起は2回目の感作10日後にエーテル麻酔下に5μgOVA（20μl）を耳に皮内注射した。惹起においては、注射の影響を除くためOVAの代わりに生理食塩液のみを投与する群を設けた。
【0134】②2相性耳浮腫反応の測定
OVAで惹起すると1時間と24時間後にピークとなる耳浮腫反応が生じるので、このときの耳の厚みをダイアルシックネスゲージを用いて測定し、これらの厚みに対する薬物と被験化合物の効果を検討した。
【0135】③薬物投与方法
薬物及び被験化合物は1%カルボキシメチルセルロース（CMC）に懸濁し、惹起24時間前と2時間前に経口あるいは腹腔内に投与した。溶媒コントロール群には1%CMCのみを投与した。そして以下の式より薬剤（被験化合物）により抑制率を算出した。
【0136】抑制率（%）＝｛（OVA惹起薬物投与群の耳の厚み－生食惹起溶媒投与群の耳の厚み）／OVA惹起溶媒投与群の耳の厚み－生食惹起溶媒投与群の耳の厚み）｝×100

34

【0137】（2）結果
表4に示す通り、実施例22の化合物は32mg/kgの経口あるいは腹腔内投与で即時型及び遅発型の耳浮腫反応を同用量のイミキモドよりも強く抑制した。
【0138】
【表4】

表4

投与薬物	投与量	匹数	抑制率（%）	
			即時型	遅発型
イミキモド	32mg/kg ip	4	0	16.4
実施例22	32mg/kg ip	4	91.8	100.0
	32mg/kg po	5	28.6	41.4
デキサメタゾン	1mg/kg po	4	23.8	64.4

【0139】
【発明の効果】上述した通り、本発明により新規なアミド誘導体が得られる。本発明のアミド誘導体は、抗ヒスタミン効果及び好酸球浸潤抑制効果により、即時型及び遅発型のアレルギー反応を強く抑え、特にアトピー性皮膚炎の治療に有用である。

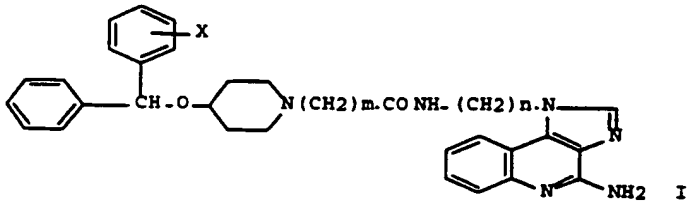
フロントページの続き

(72)発明者　飯塚　貴夫
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地
テルモ株式会社内

L5 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2000 ACS
AN 1997:542873 CAPLUS
DN 127:248129
TI Preparation of imidazo[4,5-c]quinoline-containing amides and their intermediates and pharmaceuticals for atopic dermatitis
IN Nanba, Ryoichi; Ishii, Takeo; Nishida, Hitoshi; Iizuka, Takao
PA Terumo Corp., Japan
SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 18 pp.
CODEN: JKXXAF
DT Patent
LA Japanese
FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI JP 09208584	A2	19970812	JP 1996-13113	19960129 <--

OS MARPAT 127:248129
GI



I

AB Title compds. I (X = H, halo; m = 1-9; n = 2-12), which show eosinophil infiltration inhibition and antihistaminic activity, are prepd. Eight types of intermediates for I are also claimed. An EtOH soln. contg. 0.12 g 1-[3-(acrylamino)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinoline-4-amine (prepn. given), 0.13 g 4-(diphenylmethoxy)piperidine.HCl, and NaHCO3 was refluxed overnight to give 75 mg I (X = H, m = 2, n = 3), which in vitro inhibited histamine-induced contraction of tracheal muscle of guinea pig with IC50 of 3.4 .times. 10-7 M, vs. 1.5 .times. 10-7 M, for diphenhydramine.HCl. An ointment contg. I was formulated.